



EDITORIAL

Hace ya 17 años que diagnosticué mi primer paciente con enfisema por déficit de alfa-1 antitripsina (DAAT) que recientemente ha cumplido 60 años de edad. Unos meses más tarde mi maestro, Dr. Morente Campos, me envió a Barcelona donde tenía lugar una reunión de un grupo de compañeros con amplia experiencia clínica y varias publicaciones nacionales sobre esta enfermedad. Poco después, en 1993 decidimos crear el Registro español de pacientes con déficit de alfa-1 Antitripsina (**REDAAT**) siendo nombrados como coordinadores del mismo Rafael Vidal y Marc Miravittles.

En la reunión del Registro de junio de 2008 se decidieron algunos cambios organizativos y fue establecido el procedimiento de elección y renovación de los coordinadores. Se acordó que hubiera dos coordinadores y que cada año se renovará uno de ellos, en esa ocasión Marc Miravittles fue sustituido por Ignacio Blanco. En la reunión del grupo celebrada el 6 de junio en Santander, durante el 42º Congreso SEPAR, he aceptado sustituir a Rafael Vidal como coordinador del **REDAAT**. El resto de las estructuras organizativas no han sufrido cambios, Beatriz Lara continúa desarrollando una magnífica labor en la Secretaria Técnica y el laboratorio central seguirá siendo coordinado por los Dres. Rosendo Jardí y Francisco Rodríguez-Frías, del Servicio de Bioquímica del Hospital General Vall d'Hebron (Barcelona).

Quisiera aprovechar la oportunidad que me brinda nuestro boletín para dar públicamente las gracias, en nombre de todos los miembros del Comité del **REDAAT**, a Rafael Vidal y Marc Miravittles por su esfuerzo y dedicación en la coordinación del **REDAAT** que han desarrollado todos estos años. Durante este periodo se han publicado varios artículos en revistas nacionales e internacionales, se ha elaborado la Normativa SEPAR de diagnóstico y tratamiento del DAAT y nos hemos integrado en el Alpha-One International Registry (AIR). Igualmente, damos la bienvenida a los nuevos colaboradores del **REDAAT** que sabemos tienen el máximo interés, capacidad y disponibilidad para impulsar, estimular y desarrollar las iniciativas que sean consensuadas desde el Comité del **REDAAT**.

Es nuestro deseo seguir profundizando en los ejes estratégicos del **REDAAT** y para ello es necesaria y fundamental la colaboración de todos los que estamos interesados en este proyecto. Los ejes estratégicos son: 1) Conseguir el registro de todos los pacientes con DAAT; 2) Potenciar nuestra integración en el Área de EPOC de la SEPAR; 3) Desarrollo de proyectos de investigación



en AAT; 4) Formación continua de máximo nivel en AAT de los miembros del **REDAAT**; 5) Potenciar la actividad de los miembros del Comité del **REDAAT** como consultores de Sociedades Científicas, profesionales sanitarios, individuos afectados por el DAAT o familiares que soliciten información sobre el DAAT; 6) Participar en las actividades del AIR; 7) Potenciar las relaciones con grupos de otros países interesados en la creación y desarrollo de sus registros; 8) Estrechar las actuales relaciones con la Asociación de Pacientes Alfa-1 de España y de otros países.

Es necesario un esfuerzo adicional para lograr que se registren nuevos pacientes y que se introduzcan los seguimientos de los ya registrados. Debemos seguir ofertando soporte técnico para la determinación del fenotipo y, en casos concretos, del genotipo como medida necesaria para un mejor diagnóstico de los individuos con DAAT. El desarrollo de proyectos de investigación en AAT es básico para aglutinar a los miembros del **REDAAT**, optar a becas de investigación y posicionar mejor a nuestro registro a nivel internacional. Hace unos días hemos tenido la oportunidad de participar en un reunión en Madrid para el Proyecto rEXA, estudio epidemiológico longitudinal multicéntrico, cuyo investigador principal es el Dr. Juan Carlos Barros Tizón y que cuenta con la colaboración del **REDAAT**.

Nos congratulamos del éxito obtenido en el primer Curso SEPAR sobre DAAT, desarrollado por Ignacio Blanco y Beatriz Lara en el 42º Congreso SEPAR. El interés científico de la reunión del **REDAAT** ha sido muy alto y ha gozado de muy buena participación. Durante esta reunión hemos consensuado una hoja de consentimiento informado para pacientes sobre tratamiento sustitutivo con AAT y se ha informado de la elaboración de una Guía para Pacientes con DAAT. Varios miembros del Registro han sido invitados a participar en el 1º Congreso Ibérico Alfa-1, a celebrar en Madrid el 17 y 18 de Octubre, que está siendo organizado por la Asociación Alfa-1 de España.

Desde el 25-10-2005 disponemos de un “Reglamento de los Registros de Enfermedades de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)” que regula el funcionamiento y explotación de los registros de enfermedades de la SEPAR. En este reglamento quedan claramente plasmados cuales deben ser los objetivos, como se puede constituir y las directrices generales para el funcionamiento de los Registros de Enfermedades de la SEPAR. El **REDAAT** ha de regular su actuación en base a este Reglamento de los Registros de Enfermedades de la SEPAR, por lo que se estamos elaborando un documento en el que queden plasmados todos y cada uno de los aspectos regulados en el mismo.



Por último, comentar que los miembros del Comité del **REDAAT** estamos preocupados por la actitud de algunos responsables de Farmacia de determinados Centros Hospitalarios, que están cambiando la prescripción médica de productos administrados a los pacientes en base a criterios estrictamente economicistas. Nos gustaría destacar que el farmacéutico no puede cambiar la prescripción médica de un producto biológico. Esto queda inequívocamente recogido en el artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. En este artículo el Ministerio de Sanidad y Consumo indica que medicamentos, por sus características de biodisponibilidad y estrecho rango terapéutico, constituyen una excepción a los criterios generales de sustitución por el farmacéutico para asegurar la protección de la salud de los pacientes. Los grupos de medicamentos no sustituibles son:

- a) Los medicamentos biológicos (insulinas, hemoderivados, vacunas, medicamentos biotecnológicos).
- b) Los medicamentos que contengan alguno de los principios activos considerados de estrecho margen terapéutico incluidos en el anexo I, excepto cuando se administren por vía intravenosa.
- c) Los medicamentos que contengan principios activos sujetos a especial control médico o aquellos que requieran medidas específicas de seguimiento por motivos de seguridad y que se relacionan en el anexo II.
- d) Los medicamentos para el aparato respiratorio administrados por vía inhalatoria.

El listado exhaustivo de medicamentos no sustituibles por otro con igual principio activo, se mantiene permanentemente actualizado en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (www.agemed.es).

Debemos seguir trabajando juntos para mejorar la divulgación y el conocimiento del DAAT con el objetivo de reducir el infradiagnóstico de esta enfermedad, mejorar la calidad de vida y el pronóstico de los sujetos afectados por esta no tan rara enfermedad.

Francisco CASAS MALDONADO
Co-Coordinador del REDAAT



AGENDA

1. 12-16 Septiembre. European Respiratory Society Annual Congress. Viena September 2009.
2. 1º Congreso Ibérico Alfa-1. Congreso de intercambio entre la comunidad de personas afectadas por la condición del déficit de alfa-1-antitripsina y los profesionales de la salud. Madrid, 17-18 de octubre.
3. VII Reunión de invierno conjunta de Áreas de SEPAR. Palma de Mallorca, 27-28 de noviembre.

BIBLIOGRAFÍA SELECCIONADA

ETIOPATOGENIA Y GENÉTICA

- **Li Z, Alam S, Wang J, Sandstrom CS, Janciauskiene S, Mahadeva R.** *“Oxidized alpha-1 antitrypsin stimulates the release of monocyte chemotactic proteína-1 from lung epithelial cells: potencial role in emphysema”*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2009.

Con este trabajo se describe como la oxidación de la AAT por los oxidantes procedentes del humo del tabaco o las células inflamatorias no sólo reduce la capacidad antielastasa del pulmón sino que convierte a la AAT oxidada en un estímulo proinflamatorio. También sugieren que todas las moléculas implicadas interactúan para favorecer el desarrollo de enfisema.

- **Spínola C, Bruges-Armas J, Pereira C, Brehm A, Spínola H.** *“Alpha-1 antitrypsin deficiency in Madeira (Portugal): the highest prevalence in the World”*. Respir Med 2009.

*Los autores realizan un programa de cribado de AAt en una población no seleccionada de Madeira. Sus resultados muestran que la frecuencia de genotipos deficientes (PI*ZZ, PI*SS, y PI*SZ) en Madeira es la más elevada del mundo: 41 per 1000.*

- **Denden S, Zorzetto M, Amri F, Knani J, Ottaviani S, Scabini R, Gorrini M, Ferrarotti I, Campo I, Chibani JB, Khelil AH, Luisetti M.** *“Screening for alpha-1 antitrypsin deficiency in Tunisian subjects with obstructive lung disease: a feasibility report”*. Orphanet J Rare Dis 2009 15;4:12.



Este estudio piloto demuestra que en la población tunecina algunas variantes poco frecuentes son más comunes que la variante deficitaria Z. Consideran la necesidad de llevar a cabo un cribado a gran escala en esta población.

TRATAMIENTO

- **Karnaukhova E.** *“Interactions of alpha-1-proteinase inhibitor with small ligands og therapeutical potencial: binding with retinoico acid”*. Amino Acids. 2009 Jun.

Este es el primer estudio que aporta evidencia experimental del potencial de la molécula de AAT para unirse a pequeños ligandos con diferentes funciones de interés farmacológico como el ácido transretinoico. Hasta el momento el enfoque se había dirigido a combinar la AAT con ligando que impidieran su polimerización.

- **Campos MA, Alazemi S, Zhang G, Wanner A, Salathe M, Baier H, Sandhaus RA.** *“Exacerbations in subjects with alpha-1 antitrypsin deficiency receiving augmentation therapy”*. Respir Med 2009 May.

Se describe la frecuencia y características de las agudizaciones sufridas por una población de pacientes con déficit de AAT y que reciben tratamiento sustitutivo durante un periodo de un año. Más del 90% de los pacientes sufren alguna agudización durante el periodo de estudio aunque la media fue de 2,4. Una proporción importante (48,6%) sufrieron más de 3. El grupo con agudizaciones frecuentes requería más visitas médicas y tratamiento y su calidad de vida era peor como era esperable también el consumo de tabaco era superior en este subgrupo.

OTROS

- **Van Beek EJ, Dahmer AM, Stavngaard T, Gast KK, Heussel CP, Krummerrauer F, Schmiedeskamp J, Wild JM, Songgard LV, Morbach AE, Schreiber LM, Kauczor HU.** *“Hyperpolarized 3-He MRI vs HRCT in COPD and normal volunteers-PHL trials”*. Eur Respir J 2009.



Este trabajo compara las características radiológicas determinadas por TAC de alta resolución y 3-He RMI de pacientes con EPOC y voluntarios sanos y las correlaciona con las pruebas de función respiratoria. Concluye que la 3-He RMI diferencia correctamente a los individuos sanos de los pacientes con EPOC y aporta información adicional al TAC sin exposición a radiación ionizante aunque la información morfológica es mejor en el caso del TAC de alta resolución.

- **Dawkins PA, Wood A, Nightingale P, Stockley R.** "Mortality in alpha-1 antitrypsin in the United Kingdom". Respir Med 2009.

Los autores calculan una mortalidad en su cohorte de pacientes del 2% por año que se relaciona con una peor función pulmonar y gravedad del enfisema por TAC.

- **Klitzman R.** "The impact of social contexts in testing for alpha-1 antitrypsin deficiency: the roles of physicians and others". Genet Test Mol Biomarkers 2009;13(2):269-76.

Este trabajo se basa en entrevistas a pacientes con DAAT que describen sus vivencias con respecto al diagnóstico, la información recibida por sus médicos y la información a sus familias y reflexiona sobre ello. Es original porque raramente se aborda este tema en la bibliografía aunque sí se hace en otras enfermedades genéticas.



LA PUBLICACIÓN MÁS DESTACADA

Cortesía de Talecris Biotherapeutics/Crucell-Berna



Tratamiento Sustitutivo para el Déficit de Alfa-1 Antitripsina: Un Metanálisis.

Chapman KR et al., COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2009; 6:177–184

Introducción

Desde 1987, la administración intravenosa de alfa-1 antitripsina exógena, preparada a partir de plasma humano, es el único tratamiento disponible para los pacientes con enfisema con un déficit severo (ZZ) de alfa-1 antitripsina (DAAT).

La evidencia nos sugiere que este tratamiento reduce la reducción de función pulmonar, puede reducir las tasas de infección, puede incrementar la supervivencia, y es bien tolerado. Sin embargo, hasta la fecha, no ha habido revisiones sistemáticas que agrupen todas las evidencias disponibles relacionadas con el tratamiento sustitutivo, y tampoco se ha desarrollado un gran estudio prospectivo aleatorio controlado con placebo.

Así pues, Chapman y colaboradores han elaborado un metanálisis para analizar la hipótesis de que el tratamiento sustitutivo con AAT exógena reduce la pérdida de función pulmonar medida mediante FEV₁.

Métodos

Selección de los Estudios

- Se seleccionaron cinco estudios con un total de 1509 pacientes, debido a que estos estudios comparaban el tratamiento sustitutivo con un régimen de control y que recogieran datos de medición y seguimiento de FEV₁ de manera longitudinal a largo plazo (>1 año) (Tabla 1)

Síntesis de Datos

- Se combinaron los datos de FEV₁ de los cinco estudios mediante metanálisis de efectos aleatorios (6). (Tabla 2)

Resultados

Efectos del tratamiento sustitutivo sobre el FEV₁

- El tratamiento sustitutivo se asoció con un 23% de reducción de la disminución del FEV₁ del total de pacientes (diferencia absoluta, 13.4 ml/año; CI, 1.5 a 25.3 ml/año)
- En el subgrupo de pacientes con un FEV₁ al inicio de entre 30 y 65% del valor predictivo, el descenso del FEV₁ fue un 26% menor (diferencia absoluta, 17.9 ml/año; CI, 9.6 a 26.1 ml/año).
- No se ha podido demostrar diferencias estadísticamente significativas en el subgrupo de pacientes con un FEV₁ al inicio de <30% ó > 65% del valor predictivo

Conclusiones

- El tratamiento sustitutivo reduce la pérdida de función pulmonar de los pacientes con DAAT.
- Los pacientes que con mas probabilidad se pueden beneficiar del tratamiento sustitutivo son aquellos que presentan una obstrucción pulmonar moderada (30 – 65% FEV₁ predictivo).



Tabla 1. Estudios incluidos en el metanálisis

Nº	Autores	Diseño Estudio	Nº Pacientes	Régimen Sustitutivo	Seguimiento
1	Seersholm et al. 1997 (1)	NS	295	60 mg. AAT/Kg./semana vs. no tratamiento sustitutivo, espirometría post-broncodilatación en semana 1, meses 3 y 6 y cada 6 meses posteriormente en grupo en tratamiento sustitutivo. En grupo control la espirometría la realiza su médico o centro de referencia	Media 3,2 años en el grupo sustitutivo y 5,8 en grupos control
2	AATD Registry Study Group, 1998 (2)	NS	898	Dosis de AAT determinada por el medico a cargo del paciente vs. no tratamiento sustitutivo	Mediana 52 meses (rango, 12-86)
3	Dirksen et al. 1999 (3)	RCT	56	250 mg. AAT/Kg. cada 4 semanas durante >3 años vs. 625 mg Albúmina/Kg. Evaluación de función pulmonar cada 3 meses	Estudio finalizado tras 5 años
4	Wencker et al. 2001 (4)	NS	96	Antes vs. Después de iniciar tratamiento sustitutivo con 60 mg de AAT semanal. Diferentes intervalos de tiempo para la evaluación de la función pulmonar previa a inicio de tratamiento sustitutivo; durante el tratamiento se realizan espirometrías postbroncodilatación a la semana, 3 y 6 meses y cada 6 meses posteriormente	Media (SD) 47,5 (28,1) meses antes; 50 (30,2) meses durante tratamiento sustitutivo
5	Chapman et al. 2005 (5)	NS	164	Dosis de AAT determinado por su médico vs. no tratamiento sustitutivo. Espirometría posbroncodilatación hecha por su médico	Mediana 6,7 años (IQR, 3,8-8,5) en tratamiento sustitutivo, y 3,0 años (IQR 2,6-3,4) en controles

Abreviaturas: N, número de estudio; NS, estudio no aleatorio, RCT, estudio aleatorio controlado, SD, desviación estándar; IQR, rango intercuartílico.

 Tabla 2. Datos de FEV₁ de 5 estudios clínicos con 1509 pacientes, combinados por metanálisis de efectos aleatorios.

Valor del FEV1% Predictivo al inicio	Combinación de Estudios (número *)	Caída de FEV1 (ml/año)				Diferencias de la Caída de FEV1 (CI)
		Tratamiento sustitutivo		Control		
		N	Media (SE)	N	Media (SE)	
< 30%	1,2,4,5	454	-30,6 (12,0)	180	-30,9 (11,3)	1,8 (-7,0 a 10,5)
30-65%	1,2,4,5	398	-50,8 (15,9)	283	-67,9 (17,0)	17,9 (9,6 a 26,1)
> 65%	1,2,4	43	-92,1 (67,3)	175	-97,2 (63,5)	3,5 (-49,0 a 55,9)
Total	1,2,3,4,5	924	-48,0 (10,7)	681	-59,4 (7,3)	13,4 (1,5 a 25,3)

*Número de Estudio como en Tabla 1; n, número de casos.

Comentario General

Los estudios previos sobre la eficacia del tratamiento sustitutivo han sido diferentes en cuanto a su diseño y generalmente pequeños en cuanto a su tamaño. Se han evaluado diferentes objetivos primarios, incluyendo FEV₁, supervivencia, densidad pulmonar medida mediante tomografía



computerizada (CT), capacidad de difusión, leucotrieno B₄, frecuencia de exacerbaciones y excreción de desmosina.

Cuando se toman los datos existentes en conjunto, sugieren un mayor beneficio del tratamiento sustitutivo en los pacientes con una función pulmonar mejor conservada.

Este metanálisis apoya la conclusión de que el tratamiento sustitutivo con AAT puede reducir la pérdida de función pulmonar en pacientes con DAAT y resulta más beneficiosa en aquellos pacientes con una limitación moderada al flujo aéreo (FEV₁ 30 a 65% del predictivo) cuya función pulmonar continua deteriorándose rápidamente a pesar de dejar de fumar y de la institución de un tratamiento médico adecuado.

No se ha establecido una diferencia clínica mínima importante para el descenso de la tasa anual de FEV₁, ni para EPOC ni para DAAT. Sin embargo, cuando se compara con los resultados clínicos de grandes estudios controlados de EPOC, medidos como descenso del FEV₁ (UPLIFT: 15 ml por año, y TORCH: 16 ml por año, respectivamente), una diferencia absoluta debida al tratamiento de 18 ml por año a favor del tratamiento sustitutivo, tal y como se deduce de este metanálisis, es un resultado razonable.

Referencias

1. Seersholm N, et al. Does alpha1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV₁ in patients with severe hereditary alpha1-antitrypsin deficiency? *Eur Respir J* 1997; 10:2260–226
2. Survival and FEV₁ decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:49–59.
3. Wencker M et al. Long-term treatment of alpha1-antitrypsin deficiency-related pulmonary emphysema with human alpha1-antitrypsin. *Eur Respir J* 1998; 11:428–433.
4. Dirksen A, et al. A randomized clinical trial of A1-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1468– 1472.
5. Chapman KR, et al. Slower lung function decline during augmentation therapy in patients with alpha1-antitrypsin deficiency: Results from the Canadian AIR registry. *Proc.Am.Thorac.Soc.* 2005; 2: A808.
6. Stram DO. Meta-analysis of published data using a linear mixed effects model. *Biometrics* 1996; 52:536–544.



NOVEDADES

En el reciente congreso de la SEPAR realizado en Santander, tuvieron lugar varios acontecimientos relativos al **REDAAT**. En primer lugar se procedió a la renovación de uno de los coordinadores, abandonó el cargo que ocupó desde la fundación del **REDAAT**, el Dr. Vidal y se incorporó el Dr. Casas, miembro del comité asesor también desde los inicios. Además, se realizó la primera edición del curso pre-congreso monográfico sobre déficit de alfa-1 antitripsina que fue valorado positivamente por los asistentes por lo que el comité asesor ha sugerido repetir el próximo año. Como es habitual en cada edición del congreso, se programó la sesión abierta del Registro que este año contó con el Dr. Koczulla, que presentó su trabajo de detección de AAT en condensado de aire exhalado, la Dra. Cabero que repasó los aspectos más importantes del DAAT en la infancia y el Dr. Cifrian que habló sobre trasplante pulmonar con ello, se consiguió un programa con temas de actualidad en AAT que finalizó con la habitual presentación de la situación actual de la web, base de datos y actividades en curso del **REDAAT**.

SITUACIÓN ACTUAL DEL REDAAT

Como información más destacada en relación a la actualización de contenidos de la web, se ha incluido en el apartado de tratamiento un modelo de consentimiento informado específico para el tratamiento sustitutivo con alfa-1 antitripsina. Además se ha incluido el texto con las recomendaciones del comité asesor del **REDAAT** con respecto a la prescripción del tratamiento y los elementos diferenciadores por ser un hemoderivado, con respecto a otros tratamientos, así como referencias a la legislación vigente sobre la administración de productos biológicos.

Próximamente se adaptará la base de datos pediátrica de AIR para poder incluir los pacientes pediátricos con sus características específicas y se pondrá en marcha una base de datos bibliográfica sobre el DAAT para facilitar el acceso a esta información de los usuarios de la web.

La base cuenta con 391 pacientes registrados con una distribución geográfica y características generales similares a las anteriores.